

Potensi Terapi Sel Punca dalam Dunia Kedokteran dan Permasalahannya

Ferry Sandra¹, Harry Murti¹, Nurul Aini¹, Caroline Sardjono^{1,2},
Boenjamin Setiawan¹

¹Stem Cell and Cancer Institute, PT. Kalbe Farma, Tbk.

²Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha

Abstract

Stem cell has become a main focus for not only reseacrhers but also society due to its potency in cell-based therapy. Regardless ethical issues surrounding the human embryonic stem cell, adult human stem cell became the alternative of choice for transplantation. In the an effort to minimize ethical problems of human embryonic stem cell transplantation, many breaktroughs have been conducted, like ANT (Altered Nuclear Transfer) and iPS (Induced Pluripotent Stem Cell). Development of stem cell technology in producing testing model will assist a lot in potential drug testing, which might decrease potential side effect and numbers of human clinical trial.

Keywords: stem cell, auto, allo, xeno, transplantation, ANT, SCNT, iPS

Pendahuluan

Sel punca dengan kemampuannya yang fenomenal, yaitu dapat meregenerasi diri, berproliferasi dan sekaligus berdiferensiasi, menarik perhatian berbagai kalangan baik dari medis maupun nonmedis. Selain dari segi keilmuan, kajian terhadap sel punca dalam berbagai aspek lain sampai sekarang juga menjadi topik yang sering dibahas dalam berbagai pertemuan. Kajian etik merupakan suatu hal yang penting untuk penelitian sel punca.¹ Salah satu hal yang menjadi pokok permasalahan dalam pengembangan sel punca adalah sumber sel punca embrionik manusia (*human embryonic stem cell*) dan masalah *reproductive cloning*. Dengan adanya hal tersebut, banyak institusi yang mengembangkan penelitiannya bukan ke arah sel punca embrionik, tapi pada sel punca dewasa (*adult stem cell*).

Sel punca dewasa dapat diambil dari berbagai macam sumber, antara lain: darah tali pusat, sumsum tulang, darah tepi, jaringan lemak, dll.²⁻⁶ Sel punca dewasa tidak kalah pentingnya dibandingkan sel punca embrionik, karena jumlah dan fungsinya yang juga sangat memadai dan potensial untuk terapi berbagai penyakit. Aplikasi terapi sel punca di bidang kedokteran sekarang terlihat sangat berkembang pesat. Selain dari jumlah publikasi artikel ilmiah yang meningkat tajam, dapat juga dilihat dari pesatnya perkembangan perusahaan dan rumah sakit yang menyediakan produk maupun pelayanan untuk terapi sel punca di luar negeri. Upaya yang dilakukan untuk mencapai aplikasi tersebut juga bermacam-macam, seperti pengembangan teknik penyimpanan sel punca^{7,8}, pengembangan teknik diferensiasi sel punca menjadi tipe sel yang lebih terarah (sel progenitor)⁹, pengembangan teknik untuk menambah

jumlah sel punca¹⁰, pengembangan cara transplantasi sel punca^{11,12}, dll.

Secara garis besar aplikasi sel punca di bidang kedokteran dapat dibagi menjadi dua, yaitu: autotransplantasi (donor dan resipien adalah orang yang sama) dan allotransplantasi (donor dan resipien adalah orang yang berbeda). Akan tetapi aplikasi lain yaitu dengan cara xenotransplantasi (donor dan resipien adalah spesies yang berbeda) sekarang ini juga menjadi pusat perhatian. Pada tulisan ini akan dimuat pembahasan mengenai cara-cara aplikasi ini satu persatu.

Autotransplantasi

Autotransplantasi adalah teknik yang paling berkembang untuk sel punca, karena tidak melibatkan sumber sel punca dari orang lain maupun spesies lain. Dengan demikian, penolakan dari sistem kekebalan tubuh resipien tidak terjadi.

Sumber sel punca untuk autotransplantasi yang banyak diaplikasikan dapat berasal dari darah tepi, sumsum tulang dan darah tali pusat. Dengan perkembangan teknologi dewasa ini pemberian suatu faktor tertentu juga dapat memobilisasi sel punca.¹³⁻¹⁶ Sel punca yang berlokasi di jaringan tubuh lainnya seperti di sum-sum tulang dapat berpindah ke dalam sirkulasi darah.¹⁴⁻¹⁶ Dengan demikian pengumpulan sel punca dari darah tepi merupakan teknik yang banyak diminati saat ini karena relatif lebih nyaman dan aman. Karena adanya perkembangan teknik pengumpulan sel punca dari darah tepi ini, maka timbulah pemikiran untuk melakukan penyimpanan sel punca darah tepi. Bank sel punca darah tepi merupakan suatu perwujudan dari hal tersebut dan telah banyak kita jumpai di

luar negeri, bahkan di negara tetangga seperti: Singapura dan Malaysia.

Berbagai penyakit telah dapat diterapi dengan autotransplantasi sel punca dan menunjukkan hasil yang baik, antara lain: *critical limb ischemia* pada penderita *diabetes mellitus*, penyakit jantung iskemik kronis, penyakit-penyakit autoimun, penyakit tulang rawan sendi lutut dan kanker, terutama kanker darah.^{2,6,14-17} Beberapa penanganan penyakit-penyakit tersebut dalam tataran klinis sekarang sudah banyak dilakukan di luar negeri, sehingga bukan merupakan suatu tahapan yang baru diteliti.

Pada autotransplantasi sel punca, untuk mendapatkan hasil yang lebih baik dikembangkan juga seleksi sel punca tertentu. Selain CD (*Cluster of Differentiation*) 34, yang banyak dipakai sebagai marker sel punca hematopoetik, terdapat pula berbagai marker yang lain. Misalnya seleksi ekspresi CD133 yang merupakan marker dari *endothelial progenitor cell* untuk aplikasi sel punca pada penyakit jantung iskemik menunjukkan hasil yang sangat baik.^{18,19} Ekspresi *Oct4* pada berbagai sel punca dilaporkan juga sebagai marker pluripotensi yang sangat penting.^{20,21} Teknik seleksi juga dapat dilakukan dengan beberapa metode, seperti: *flow cytometry* dan *magnetic beads*. Alat-alat untuk koleksi dan seleksi sel punca yang sudah diotomatisasi pun berkembang pesat. Khusus untuk sel punca, praktek yang baik juga terus menerus dikembangkan. Dikenal adanya GLP (*Good Laboratory Practice*) untuk sistem laboratorium yang baik dan GMP (*Good Manufacturing Practice*) untuk sistem pembuatan yang baik, terdapat pula cGTP (*Current Good Transplantation Practice*) untuk sistem transplantasi yang baik.²²⁻²⁴ Badan-badan akreditasi juga

memegang peranan penting dalam penentuan kelayakannya. Sertifikasi ISO juga adalah salah satu perwujudan dari pemenuhan praktek tersebut di atas.²⁵⁻²⁶ Selain itu juga dikenal adanya akreditasi CAP (*College of American Pathologists*), AABB (*American Association of Blood Banks*) dan FACT (*Foundation for The Accreditation of Cellular Therapy*) yang disesuaikan dengan kebutuhannya. Dengan demikian kita menyadari bahwa perlu kompetensi yang menyeluruh, tidak hanya dari segi fasilitas saja, tetapi juga meliputi *human resource* dan SOP (*Standard Operating System*), termasuk manajemen yang baik.

Walaupun sel punca dewasa untuk autotranplantasi dapat diperoleh dari berbagai jaringan tubuh pasien, akan tetapi pada pelaksanaannya terdapat beberapa permasalahan. Misalnya jumlah sel punca yang tidak mencukupi karena kondisi pasien yang tidak optimal atau menderita penyakit tertentu. Selain itu faktor usia pasien yang sudah lanjut akan menyebabkan jumlah sel puncanya menurun. Maka teknik ekspansi sel punca merupakan hal yang penting untuk dikembangkan. Ekspansi sel punca secara *ex vivo* sudah banyak dilaporkan.²⁷⁻²⁹ Sejumlah variasi media kultur, *growth factor* dan *cocktail* dari berbagai faktor khusus telah banyak dilaporkan. Dengan melihat tipe sel yang ingin dikembangkan, terdapat pula media dengan suplemen yang berbeda-beda. Perkembangan teknik ekspansi yang bebas dari komponen atau bahan yang berasal dari spesies lain (*xeno-free culture*)³⁰ juga merupakan suatu fokus perhatian yang sudah maupun sedang diusahakan oleh berbagai institusi.

Cara transplantasi sel punca ke pasien terus berkembang.³¹⁻³³ Hal-hal yang menjadi pertimbangan utama meliputi penggunaan metode yang tidak

invasif, efektifitas pencapaian pada daerah sasaran, dan faktor-faktor lainnya seperti: kenyamanan dan finansial. Penggunaan cara yang berbeda dalam transplantasi sel punca dilaporkan menunjukkan hasil yang berbeda pula.

Allotransplantasi

Walaupun sudah ada teknik ekspansi sel punca dan penelitiannya terus berjalan, akan tetapi dijumpai keadaan di mana sel punca tidak dapat diperoleh dari pasien itu untuk kegunaan autotranplantasi. Misalnya pada pasien dengan bakar yang luas, atau pasien lansia dengan penyakit sistemik. Pasien-pasien dengan kondisi tersebut tidak memungkinkan untuk dilakukan koleksi sel punca, sehingga sumber sel punca diharapkan dapat diperoleh dari orang lain, yang dikenal sebagai allotransplantasi.³⁴

Dengan demikian, tantangan baru yang dapat pada allotransplantasi adalah reaksi penolakan terhadap sel punca, yang dapat mengarah ke GvHD (*Graft versus Host Disease*).³⁵⁻³⁷ Jika ini terjadi tentu akan memperparah keadaan resipien transplantasi sel punca. Oleh karena itu harus ada kecocokan antara sel punca donor dengan resipien. Analisa imunogenisitas terhadap molekul MHC (*Major Histocompatibility Complex*), aktivasi terhadap sel limfosit (sel B dan sel T) dan antigen (*Professional Cells* / APC) harus dilakukan. Seperti yang kita ketahui dibutuhkan suatu pemeriksaan HLA (*Human Leucocyte Antigen*) atau dikenal dengan HLA *typing*.³⁸⁻³⁹

Kendala yang kerap terjadi pada allotransplantasi adalah kesulitan untuk mendapatkan donor yang sesuai secara imunologis untuk mencegah terjadinya reaksi penolakan terhadap sel yang

ditransplantasikan.^{3,40} Upaya untuk mencegah reaksi penolakan sistem imun pasien adalah dengan menggunakan imunosupresan yang masih terus dikembangkan.^{35,36} Pada penelitian sebelumnya telah dilaporkan bahwa status imunogenisitas sel punca darah tali pusat lebih rendah bila dibandingkan dengan sel punca yang berasal dari darah tepi⁴¹. Hal ini menyebabkan mulai banyak usaha untuk menyimpan sel punca dari darah tali pusat untuk digunakan dikemudian hari sebagai sumber transplantasi sel punca bagi orang lain.

Pengembangan baru pada sel progenitor juga sedang diupayakan, yang tidak hanya diusulkan untuk autotransplantasi saja, tetapi juga untuk allotransplantasi.⁴²⁻⁴⁵ Misalnya *neural progenitor cell*, yang diharapkan di kemudian hari dapat langsung digunakan untuk terapi trauma pada kepala dan parkinson^{44,45}, tanpa melalui proses diferensiasi sel punca menjadi tipe sel yang dibutuhkan.

Xenotransplantasi

Xenotransplantasi merupakan suatu teknik transplantasi sel punca terbaru, tetapi belum dapat diterima oleh semua kalangan berkenaan dengan belum sempurnanya pembuktian mekanisme dan kemungkinan efek samping yang belum diketahui. Transplantasi ini akan sangat bermanfaat, mengingat kebutuhan akan jumlah sel punca yang relatif banyak dan cepat. Keunggulan lainnya adalah kualitas dan jumlah sel punca yang didapat dengan teknik ini lebih terkendali dibandingkan dengan auto- maupun allotransplantasi yang kualitas dan jumlah sel punca dari pasien/ donor tidak dapat dikontrol. Berdasarkan hal tersebut, teknik ini dikembangkan secara

hati-hati, meliputi pemilihan spesies yang akan digunakan, proses koleksi dan perlakuan, serta penyimpanan sel punca dari hewan ini.⁴⁶

Permasalahan yang dapat dijumpai meliputi masalah etik, proteksi penggunaan hewan, validitas prosedur teknis dan keengganan para calon pasien untuk menggunakan sel punca yang berasal dari hewan ini.^{47,48} Oleh karena itu fokus aplikasi ditujukan pada penyakit-penyakit yang relatif berat dan belum ada alternatif terapi kausatif. Dari publikasi yang ada, xenotransplantasi dari sel punca fetus kelinci memperlihatkan kemajuan yang cukup mengagumkan untuk penderita *down syndrome*.⁴⁶

Penutup

Sejak keberhasilan isolasi sel punca embrionik manusia oleh Thomson pada 1998, prospek kegunaannya dalam terapi sel telah menarik perhatian kalangan peneliti maupun khalayak umum. Sel punca jenis ini diperoleh dari kultur *inner cell mass* embrio tahap blastosis. Mirip seperti yang telah dibuktikan dengan penelitian dari tikus, sel punca embrionik manusia telah terbukti sangat primitif, dapat berproliferasi tanpa batas, dan memiliki kemampuan untuk menurunkan galur semua jenis sel dewasa.⁴⁹ Namun sel punca embrionik manusia memiliki sifat tumorigenik, maka diperlukan penelitian lebih lanjut sebelum melangkah ke tahap terapi.⁵⁰ Selain itu karena proses isolasinya mengganggu perkembangan embrio, minat para peneliti mendapat tentangan dari para politisi dan pemerhati masalah etika penelitian.^{17,51}

Para peneliti berusaha untuk meminimalkan masalah etik pada sel punca embrionik manusia dengan

melakukan berbagai terobosan baru. Salah satunya adalah teknik ANT (*Altered Nuclear Transfer*)⁵² yang merupakan pengembangan teknik SCNT (*Somatic Cell Nuclear Transfer*). Modifikasi teknik SCNT ini meliputi pemanfaatan retrovirus untuk menyisipkan RNAi (*RNA interference*) pada sel donor inti sebelum ditransfer ke sel oosit resipien.⁵³ Keberadaan RNAi diharapkan dapat menghambat ekspresi gen *Cdx2* yang bertanggung jawab terhadap proses pembentukan trofoblas, sehingga diharapkan embrio tidak dapat berimplantasi. Sehingga tidak terjadi kekhawatiran dilakukannya proses kloning dengan tujuan menciptakan suatu 'manusia baru' (*reproductive cloning*).⁵⁴ Selain itu ada pula teknologi terbaru iPS (*Induced Pluripotent Stem Cell*) dengan memasukkan 4 gen: *Oct3/4*, *Sox2*, *c-Myc* dan *Klf4* ke dalam fibroblas, sehingga fibroblas tersebut dapat diprogram ulang menjadi suatu sel yang menyerupai sel punca embrionik (*embryonic-like stem cell*).^{55,56}

Kemajuan bidang sel punca mendapatkan perhatian penting dari dunia ilmiah. Seperti yang terlihat pada topik pemenang hadiah Nobel di bidang fisiologi atau kedokteran tahun ini (2007) dengan memodifikasi gen pada mencit menggunakan sel punca embrionik.⁵⁷ Mencit dengan modifikasi gen ini, dapat digunakan sebagai model yang penting dalam hubungannya dengan suatu penyakit. Perkembangan sel punca sebagai bahan dari model penelitian banyak membantu pengujian berbagai obat yang potensial digunakan.⁵⁸ Sebelum pengujian klinis dengan manusia, obat tersebut sudah dapat dites terlebih dahulu, sehingga lebih terpercaya. Kemungkinan dampak serta populasi manusia yang diujikan dapat pula dikurangi jumlahnya.

Daftar Pustaka

1. Fischbach GD, Fischbach RL. Stem cells: science, policy, ethics. *J Clin Invest* 2004; 114:1364-70.
2. Saputra V. Dasar-dasar stem cell dan potensi aplikasinya dalam ilmu kedokteran. *Cermin Dunia Kedokt* 2006; 153:21-5.
3. Bradley MB, Cairo MS. Cord blood immunology and stem cell transplantation. *Hum Immunol* 2005; 66:431-46.
4. Vieyra DS, Jackson KA, Goodell MA. Plasticity and tissue regenerative potential of bone marrow-derived cells. *Stem Cell Rev* 2005; 1:65-9.
5. Gimble J, Guilak F. Adipose-derived adult stem cells: isolation, characterization, and differentiation potential. *Cytotherapy* 2003; 5:362-9.
6. Gardner RL. Stem cells and regenerative medicine: principles, prospects and problems. *C R Biol* 2007; 330:465-73.
7. Ciavarella D. Hematopoietic stem cell processing and storage. *Biotechnol* 1991; 19:317-49.
8. Wijaya MT, Sandra F. Proses dalam umbilical cord blood banking. *Cermin Dunia Kedokt* 2007; 157:217-20.
9. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126:663-76.
10. Deasy BM, Qu-Peterson Z, Greenberger JS, Huard J. Mechanisms of muscle stem cell expansion with cytokines. *Stem Cells* 2002; 20:50-60.
11. Thomas ED. Bone marrow transplantation: a review. *Semin Hematol* 1999; 36:95-103.
12. Trigg ME. Hematopoietic stem cells. *Pediatrics* 2004; 113:1051-7.
13. Kronenwett R, Martin S, Haas R. The role of cytokines and adhesion molecules for mobilization of peripheral blood. *Stem Cells* 2000; 18:320-30.
14. Huang P, Li S, Han M, Xiao Z, Yang R, Han ZC. Autologous transplantation of granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cells improve critical limb ischemia in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:2155-9.

15. Ishida A, Ohya Y, Sakuda H, *et al.* Autologous peripheral blood mononuclear cell implantaion for patients with peripheral arterial disease improves limb ischemia. *Circulation J.* 2005; 69:1260-5.
16. Arai M, Misao Y, Nagai H, *et al.* Granulocyte colony-stimulating factor. A noninvasive regeneration therapy for treating atherosclerosis peripheral artery disease. *Circulation J.* 2006; 70:1093-8.
17. Setiawan B. Aplikasi terapeutik sel induk embrionik pada berbagai penyakit degeneratif. *Cermin Dunia Kedokt* 2006; 153:5-8.
18. Bartinek J, Vanderheyden M, Vandekerchove B *et al.* Intracoronary injection of CD133-positive enriched bone marrow progenitor cells promotes cardiac recovery after recent myocardial infarction. *Circulation* 2005; 112:78-83.
19. Nababan SHH, Purba AP, Frisca, Aini N, Setiawan B, Sandra F. Peranan endothelial progenitor cell dalam neovaskularisasi. *Cermin Dunia Kedokt* 2007; 158:257-9.
20. Gerrard L, Zhao D, Clark AJ, Cui W. Stably transfected human embryonic stem cell clones exress OCT 4-specific green fluorescent protein and maintain self-renewal and pluripotency. *Stem Cells* 2005; 23:124-133.
21. Boyer LA, Lee TI, Cole MF, *et al.* Core transcriptional regulatory circuitry in human embryonic stem cells. *Cell* 2005; 122:947-56.
22. Mueller MM, Seifried E. Blood transfusion in Europe: basic principles for initial and continuous training in transfusion medicine: an approach to an European harmonisation. *Transfus Clin Biol* 2006; 13:282-5.
23. Hodges H, Pollock K, Stroemer P, *et al.* Making stem cell lines suitable for transplantation. *Cell Transplant* 2007; 16:101-15.
24. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. 21 CFR Parts 16, 1270, and 1271. Current Good Tissue Practice for Human Cell, Tissue, and Cellular and Tissue-Based Product Establishments; Inspection and Enforcement; Final Rule. Federal Register 2004; 69.
25. Richardson H; International Organization for Standardization. Medical laboratories--requirements for quality and competence: an ISO perspective. *Vox Sang* 2002; 83 Suppl 1:333-5.
26. Hubert P, Nguyen-Huu JJ, Boulanger B, *et al.* Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures. A SFSTP proposal--Part I. *J Pharm Biomed Anal* 2004; 36:579-86.
27. Nilsson SK, Prince HM, Wall D, Haylock DN. Recent Australian experience with hemopoietic stem and progenitor cell expansion. *Cytotherap* 2007; 9:231-5.
28. Douay L, Andreu G. Ex vivo production of human red blood cells from hematopoietic stem cells: what is the future in transfusion? *Transfus Med Rev* 2007; 21(2):91-100.
29. Zubler RH. Ex vivo expansion of hematopoietic stem cells and gene therapy development. *Swiss Med Wkly* 2006; 136:795-9.
30. Lee JB, Lee JE, Park JH, *et al.* Establishment and maintenance of human embryonic stem cell lines on human feeder cells derived from uterine endometrium under serum-free condition. *Biol Reprod* 2005 Jan; 72:42-9.
31. Teixeira AI, Duckworth JK, Hermanson O. Getting the right stuff: controlling neural stem cell state and fate in vivo and in vitro with biomaterials. *Cell Res* 2007; 17:56-61.
32. Patterson MS, Schotten J, van Mieghem C, Kiemeneij F, Serruys PW. Magnetic navigation in percutaneous coronary intervention. *J Interv Cardiol* 2006; 19:558-65.
33. Shen FH, Samartzis D, An HS. Cell technologies for spinal fusion. *Spine J* 2005; 5(6 Suppl):231S-9S.
34. Aschan J. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: current status and future outlook. *Br Med Bull* 2006; 77-78:23-36.
35. Sprangers B, Van Wijmeersch B, Fevery S, Waer M, Billiau AD. Experimental and clinical approaches for optimization of

- the graft-versus-leukemia effect. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4:404-14.
36. Zeiser R, Finke J. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for multiple myeloma: reducing transplant-related mortality while harnessing the graft-versus-myeloma effect. *Eur J Cancer* 2006; 42:1601-11.
37. Hino M, Yamane T, Ohta K, Tatsumi N. PBSCT and GVHD. *Rinsho Byori* 1999; Suppl 110:92-8.
38. Suci-Foca N, Manavalan JS, Cortesini R. Generation and function of antigen-specific suppressor and regulatory T cells. *Transpl Immunol* 2003; 11:235-44.
39. Bradley JA. Indirect T cell recognition in allograft rejection. *Int Rev Immunol* 1996; 13:245-55.
40. Strom TB, Field LJ, Ruediger M. Allogeneic stem cells, clinical transplantation and the origins of regenerative medicine. *Transplantation* 2002; 14:601-605.
41. Riordan NH, Chan K, Marleau AM, Ichim TE. Cord blood in regenerative medicine: do we need immune suppression? *J Transl Med* 2007; 5:8-16.
42. Ortega JJ, Olive T. Haematopoietic progenitor cell transplant in acute leukaemias in children: indications, results and controversies. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21 Suppl 2:S11-6.
43. Martínez C, Urbano-Ispizua A, Rovira M, Carreras E, Rozman C, Montserrat E. Immune reconstitution following allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2000; 37:535-42.
44. Shear DA, b, 1, Tate MC, Archer DR, *et al.* Neural progenitor cell transplants promote long-term functional recovery after traumatic brain injury. *Brain Res* 2004; 1026: 11-22.
45. Universität Leipzig. Transplantation of Dopaminergic Neurons Derived from Human Neural Progenitor Cells in a Rat Model of Parkinson's Disease. http://www.trm.uni-leipzig.de/cellt_sum.html
46. Molnar EM. Stem Cell Transplantation. A textbook of stem cell xenotransplantation. Sunshine, USA. Medical and Engineering Publishers, Inc. 2006.
47. French JR. Ethics at the Beginning and Ending of Life. http://www.fedcourt.gov.au/aboutct/judges_papers/speeches_frenchj5.rtf
48. Choices and challenges. Reinventing the Human: The six million dollar body. <http://www.choicesandchallenges.sts.vt.edu/2000/websites.htm#aorgan>
49. Thomson JA, Itzkovitz-Eldor J, Shapiro SS, *et al.* Embryonic stem cells lines derived from human blastocyst. *Science* 1998; 282:1145-7.
50. Yen BL, Huang HI, Chien CC, *et al.* Isolation of multipotent cells from human term placenta. *Stem Cells* 2005; 23:3-9.
51. Wikipedia. Stem Cell. http://en.wikipedia.org/wiki/Stem_cell
52. Hurlbut WB. Altered nuclear transfer. *N Engl J Med* 2005; 352: 1153-4.
53. Whittaker PA. Therapeutic cloning: The ethical limits. *J Taap* 2005; 270: S689-91.
54. Strumpf D, Mao CA, Yamanaka Y, *et al.* Cdx2 is required for correct cell fate specification and differentiation of trophectoderm in the mouse blastocyst. *Development* 2005; 132: 2093-102.
55. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 200; s126(4): 663-76.
56. Okita K, Ichisaka T, Yamanaka S. Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. *Nature*. 2007; 448(7151): 313-7.
57. The Nobel Assembly at Karolinska Institutet. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2007. Advanced Information. Gene modification in mice. http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2007/adv.html
58. Cellutions Summit 2007. The Future of Stem Cell Sciences. Stem Cell and 3D Models for Therapeutic Screening. <http://www.healthtech.com/2007/Cellutions/screening.asp>

